Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung von Hefepräparaten auf das Blutbild und die Überlebenszeit der Erythrozyten ganzkörperbestrahlter Tiere

Rosemarie Kauffmann

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0101

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK
FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE UND ROENTGENOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens

Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung von Hefepräparaten auf das Blutbild und die Überlebenszeit der Erythrozyten ganzkörperbestrahlter Tiere

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rosemarie Kauffmann
aus Esslingen/Neckar

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. H. W. PABST
Mitberichterstatter: Professor Dr. med. H. VON BRAUNBEHRENS
Dekan: Professor Dr. med. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: ~~12.12.1961~~
9.1.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Da die "Strahlenkrankheit" bei therapeutischen Bestrahlungsdosen eine wesentliche zusätzliche Belastung für den Organismus darstellt und einer Behandlung mit ionisierenden Strahlen Grenzen setzt, ist die Forderung nach einem chemischen Schutzstoff sehr groß, der direkt oder indirekt in die Reaktionskette zwischen dem physikalischen Primärvorgang der Strahleneinwirkung und der biologischen Schädigung des Organismus eingreift. Er soll den Organismus vor einer Schädigung bewahren, bzw. den Schädigungsgrad reduzieren, oder die Erholung eines strahlengeschädigten Gewebes, Organs, oder des Gesamtorganismus unterstützen.

Da aber der Mechanismus der Schädigung sehr komplex ist, und Deutungen erst aus Hypothesen bestehen, können auch Untersuchungen über einen Schutz nur grobe Erscheinungsbilder erfassen, die wiederum nur Hypothesen der Schutzwirkung zulassen:

a) als eine Pufferwirkung auf das bei der Strahleneinwirkung entstehende H_2O_2
b) als eine reduzierende Wirkung auf Zellenzyme, die durch Oxydation inaktiviert wurden
c) als allgemeiner Ferment- oder Hormonschutz

So wurden in den letzten 30 Jahren vor allem Amine, SH-Substanzen, Alkohole und Zucker und energiereiche Phosphatverbindungen als schutzwirksam gefunden.

Cystein (2,3), Glutathion (4) und Cysteamin (5,6) als wirksamster Schutzstoff, setzen die Mortalität der Versuchstiere bedeutend herab, wenn sie unmittelbar vor der Bestrahlung mit letalen oder subletalen Dosen, intravenös oder intraperitoneal injiziert werden. Es wurde nachgewiesen, (4,5,7) daß eine Injektion nach der Bestrahlung die Mortalität nicht herabsetzt. Jedoch wurde 1958 (8) an Winterschlafexperimenten mit Siebenschläfern gefunden, daß ein biologischer Strahlenschutz durch Cystein und Cysteamin auch nach erfolgter Strahleneinwirkung möglich sei.

P. und Str. (1) konnten eine Strahlenschutzwirkung des Bierhefe-Konzentrats "Philocytin" an bestrahlten Bakterien, Gerstenkeimlingen und an weißen Mäusen nachweisen. Bei Coli-Bakterien wurde die Regeneration der strahlengeschädigten Keime so gefördert, daß die Zahl der lebensfähigen Keime gegenüber der unbehandelten Probe etwa das 3-fache betrug, wenn unmittelbar nach oder während der Bestrahlung ein Zusatz von Hefeextrakt zur Nährlösung gegeben wurde. Die ebenso behandelten Gerstenkeimlinge zeigten ein um ca. 25% stärkeres Längenwachstum, als die unbehandelten Kontrollen. Bei weißen Mäusen konnte durch Fütterung der Hefe

und durch die i.p. Gabe eines Hefeautolysats kurz vor der Bestrahlung mit einer letalen Dosis, die Mortalität im ganzen etwas herabgesetzt werden.

> 1g "Philocytin" enthält 7,1mg Glutathion, wovon 7% in reduzierter Form vorliegen. Dieses Tripeptid mit einer SH-Gruppe des Cysteins wird im Magen-Darm-Kanal oxydiert. Da nun die Schutzwirkung des Cysteins und anderer SH-Verbindungen nach den heute bestehenden Hypothesen (9) in engem Zusammenhang mit ihrer reduzierenden Wirkung auf inaktivierte Zellenzyme steht, so konnte bei der i.p. Gabe eines Hefeautolysats eine Schutzwirkung erwartet werden. Da die Hefe aber auch bei oraler Gabe wirksam war, kann auf weitere wirksame Komponenten geschlossen werden. Erwähnt sind Kobalt und ein Milzfaktor (10).

Dieses Bierhefe-Konzentrat soll im folgenden näher auf seine Strahlenschutzwirkung am höheren Organismus untersucht werden.

Bei den vorangegangenen Versuchen stellte die Überlebensrate der Versuchstiere das Kriterium dar. Die Todesursache setzt sich aber bei einem höheren, strahlengeschädigten Organismus aus der irreversiblen Schädigung verschiedener Organe zusammen; und jedes Lebewesen ist so strahlensensibel, wie seine lebensnotwendigen Organe und Gewebe; und strahlensensibel sind vor allem die Gewebe, die eine große mitotische Aktivität haben. Deshalb versucht man an ihrer Veränderung einen Strahlenschaden, der noch nicht tödlich verläuft, zu erkennen.

So wird die Veränderung des Blutbildes heute als wichtiger Indikator für eine hohe Strahlenbelastung angesehen (3). Jedoch kann auch das Blutbild bei akut strahlengeschädigten Organismen nicht als Maßstab für den bestehenden Schädigungsgrad genommen werden (9), ebensowenig bei chronischer Strahlenbelastung mit geringen Dosen, wo bei normalem Blutbild histologische Veränderungen im Hoden und in der Milz gefunden wurden (11). Aber im Falle einer Belastung mit größeren Einzeldosen kann das Blutbild durchaus als Indikator gelten (11), um daran eine mögliche Wirkung des Strahlenschutzstoffes zu prüfen.

Seelentag (12) konnte bei weißen Mäusen durch Cysteininjektion 5 Min. vor der Bestrahlung mit 150-200 r, die Strahlenschädigung des Blutes auf etwa die Hälfte verringern, aber keinen Einfluß auf die Regenerationsgeschwindigkeit beobachten. Patt (3) und Stearner (13) konnten durch Cysteininjektion 5 Min. vor der Bestrahlung mit 800 r bzw. 300 r bei Ratten sowohl den Abfall der weißen und roten Blutkörperchen reduzieren, als auch einen schnelleren Wiederanstieg beobachten. Bacq (14, 15) sieht die Hauptwirkung des Cysteamins darin, daß es im Organismus einen Blutbildungsfaktor schützt, dessen Wirkung sich aber erst nach einigen Tagen durch die bessere Erholung bemerkbar macht, die anfängliche Schädigung aber nicht verhindert.

Bei letalen Dosen fand Lorenz (9) auch unter Cysteinschutz die gleichen Blutbildveränderungen wie bei den Kontrolltieren. Nach Devik (16) werden zytologische Veränderungen im Knochenmark durch Strahlenschutzstoffe nicht beeinflußt, nach Henessy

(17, 18) auch nicht die Abnahme der Erythropoese.

Wir prüften das von Pabst und Strohm (1) als Strahlenschutzmittel beschriebene Bierhefe-Präparat "Philocytin" A. am Abfall und Wiederanstieg der Leukozyten und Erythrozyten bei weißen Mäusen, die mit 180r röntgenbestrahlt wurden und B. in seiner Wirkung auf die Erythrozyten-Lebensdauer von Kaninchen nach 220r Ganzkörperbestrahlung; zum Vergleich wurden bei den Kaninchen Untersuchungen mit Kobalt, Glutathion, Cystein und Cysteamin vorgenommen.

A. UNTERSUCHUNGEN AM BLUTBILD DER WEISSEN MÄUSE

Material, Methode und Behandlung

Die Hauptversuche wurden an 150 weißen Mäusen ausgeführt. Sie waren alle männlichen Geschlechts, zu Beginn der Versuche 5 Wochen alt und im Durchschnitt 18 g schwer; wir bezogen sie aus einem Inzuchtstamm. Die Tiere wurden in Glasterrarien (mit einem Durchmesser von 30 cm), immer 10 Tiere zusammen, im Keller bei möglichster Temperaturkonstanz gehalten. Ein Kontrollversuch, der im Thermostaten bei 20 Grad Celsius gehalten wurde, zeigte keine wesentlichen Unterschiede im Verhalten der Leukozyten nach der Bestrahlung.

Bestrahlt wurden immer 10 Versuchstiere und 10 Leertiere in 2 flachen Pappkartons, die, nebeneinandergelegt, eine etwas kleinere Fläche als das Bestrahlungsfeld einnahmen; damit war eine eventuelle Inhomogenität der Strahlung in den Randzonen verringert; außerdem wurden die beiden Kartons nach der halben Bestrahlungszeit so gedreht, daß zwei vorher äußere Kanten sich nun in der Mitte berührten.

Die Bestrahlungswerte waren bei einem Siemens-Reiniger Therapie-Pendelgerät: 200KV, 18mA, 100 cm Fokus-Tier-Abstand und 0,5 mm Cu-Filter, was einer Halbwertsschicht der Strahlung von 1,13 mm Cu entspricht. Bestrahlt wurden die Tiere mit180 r $\pm$ 5%(nach der Tiefendosis-Tabelle), was eine Bestrahlungszeit von 9-12 Min. ergab. Ein Hammer-Dosimeter, das zwischen die beiden Kartons gelegt war, lief bei jeder Bestrahlung mit. Das Bestrahlungsfeld betrug 35 x 35 cm^2.

Nach früheren Untersuchungen (1) enthält 1g Bierhefe 290γ Vit. B_1, 55γ Vit. B_2, 47γ Vit. B_6, 1100γ Niacin und Vit. B_{12} (nach der Bestimmung mit der weißen Mutante von Euglena gracilis var. bacillaris sind in 100g Hefe ca. 0 35γ Vit. B_{12}. Außerdem hat sie einen Gehalt von 7,1mg% Glutathion, wovon 7% als Thiol vorliegen, und 50ug Kobalt in 1g Hefe.

Alle Versuchstiere bekamen 10 Tage lang vor der Bestrahlung und während der ganzen Beobachtungszeit nach der Bestrahlung zusätzlich zu einem Standard Mäusefutter das Hefepulver unter Gerstekörner gemischt. Für 10 Tiere waren es täglich 5g Hefe. Die Kontrolltiere bekamen Standard- und etwas Körnerfutter.

3 Gruppen mit je 10 Tieren hatten die Hefe vor und nach der Bestrahlung nur per os bekommen. (Eine zusätzliche Sondenfütterung 30 Min. vor der Bestrahlung wurde bei einer der 3 Gruppen durchgeführt, um sicher zu sein, daß jedes Tier eine bestimmte Menge der Hefe bekommen hat; die Ergebnisse am Leukozytenabfall und -wiederanstieg zeigten aber keine Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen, sodaß wir es für berechtigt ansehen, alle 3 Gruppen zusammenzufassen).
4 weitere Gruppen zu je 10 Tieren bekamen zusätzlich 15-20 Min. vor der Bestrahlung 0,5 ml eines Autolysats der Hefe i. p. injiziert.

Herstellung des Autolisats:

1 kg Bierhefe wurde mit 15g NaCl 3 Tage bei 50°C gehalten und mehrmals umgerührt. Anschließend wurde filtriert und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 30 Min. im strömenden Dampf sterilisiert.

Das Blut wurde 1 bis 2 mal vor der Bestrahlung, die ersten 4 Tage nach der Bestrahlung täglich, bis zum 11. Tag alle 2 bis 3 Tage, später in größeren Zeitabständen durch Kupieren der Schwanzspitze gewonnen; Leukozyten und Erythrozyten wurden in der Neubauer-Zählkammer ausgezählt.
Entzündungen oder Nekrosen der Schwanzspitzen traten trotz der häufigen Blutentnahmen nicht auf.
Nach Rajewskiy (19) sind bei der Maus nach 100-150r die ersten akuten Todesfälle zu beobachten. Innerhalb der ersten 30 Tage waren bei unseren Versuchen von 85 behandelten Tieren 9 (p.o. 5, i.p. 4), von 65 Leertieren 15 Tiere tot.

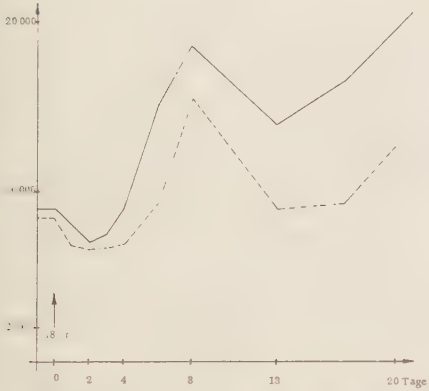
Ergebnis

Aus 150 Leukozyten-Zählungen vor jeder Behandlung ergab sich ein arithmetischer Mittelwert von 15900 $\pm$ 8280 (Streuung s). Zum Vergleich seien Werte anderer Autoren angeführt: Ehrhardt und Stich (20) 8400 $\pm$ 4900, Seelentag (12) 11600 $\pm$ 3900 ; bei Schermer (21) wird über normale Leukozytenwerte der weißen Maus von 7000 bis 31600 berichtet.
Bei einer lognormalen Verteilung unserer Leukozytenzahlen entspricht der Scheitel der Gauß'schen Glocke einem Wert von 11000, jedoch waren unter dieser Glockenkurve 2 deutlich voneinander getrennte Scheitelpunkte zu erkennen, sodaß wir es für notwendig ansahen, zwei verschiedene Tierkollektive zu bilden: ein solches mit hohen Anfangswerten (arithmetisches Mittel: 20400 $\pm$ 4230, biologischer Mittelwert als Scheitelpunkt der lognormalen Verteilungskurve: 17000) und ein anderes mit niederen Anfangswerten (arithm. Mittel: 9570 $\pm$ 2160, biol. Mittelw. 8000)
Für eine Verfolgung dieses "biologischen Mittelwertes" bei der Bestrahlungsreaktion waren aber unsere Stichproben zu klein. Wir beschränken uns deshalb auf die Angabe der arithmetischen Mittelwerte (die gegenüber den "wahren" Verhältnissen etwas zu hoch liegen) und ihrer mittleren Streuung: $s_{\bar{x}} = \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$.

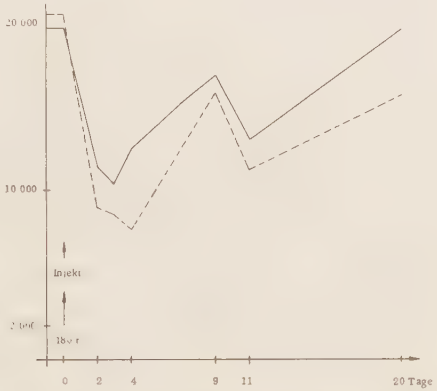
Nachdem sich eine Einzelmarkierung der Tiere im Beobachtungsverlauf wegen der großen Variabilität der Leukozyten als recht unübersichtlich erwies, be-

schränkten wir uns auf eine Gruppenmarkierung. Diese Gruppen mit je 10 Tieren faßten wir wiederum nach ihrer Behandlungsart zu größeren Kollektiven zusammen, um eine möglichst umfangreiche Stichprobe zu erhalten und aus der Mittelwertskurve aller untersuchten Tiere einen möglichen Effekt des Bierhefe-Konzentrats als Strahlenschutzmittel zu sehen. Durch diese Zusammenfassung (Figur 3 und 4) verwischen sich allerdings die Unterschiede zwischen den Behandelten und ihren Kontrollen wieder, die in den Einzelgruppen deutlicher hervortreten (Figur 1 und 2). Diese Tatsache erklärt sich aus den zeitlichen Unterschieden des maximalen Abfalls und des Wiederanstiegs zwischen den Gruppen.

Figur 1.
Leukoz. reaktion v. 10 Tieren, die "Philocytin" nur per os bekommen hatten; Kontrolltiere gestrichelt.



Figur 2.
Leukoz. reaktion v. 20 Tieren, die "Ph." per os u. 15 Min. vor der Bestr. ein Hefe-Autolysat i.p. injiz. bekommen hatten; Kontr. gestr.



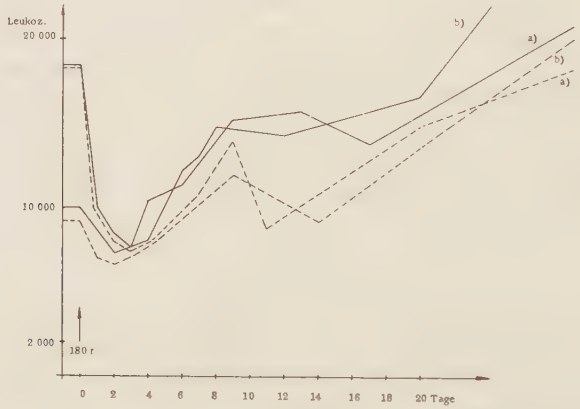
Figur 1 und 2 zeigen den typischen Verlauf der Leukozytenkurven nach einer Rö-Ganzkörperbestrahlung mit 180 r, wie ihn auch Seelentag (12) bei 150-200 r beobachtet; ein deutlicher Abfall vom 1.-4. Tag, ein Wiederanstieg bis zum 8. Tag, dann ein nochmaliges Absinken, das am 11.-13. Tag seinen tiefsten Punkt erreicht hat, darauf ein stetiger Anstieg (der schließlich zu einer Leukozytose führt).
Diese Reaktion zeigen sowohl die mit Hefe per os, als auch die per os + i.p. behandelten Tiere. Doch ist der Abfall im einen Fall weniger stark, der Wiederanstieg bei beiden schneller und höher, als bei den Kontrolltieren.

An Vorversuchen mit unbestrahlten Tieren konnten wir zeigen, daß durch die Fütterung mit Hefe keine Änderung in den Leukozytenzahlen auftritt; jedoch konnten wir an manchen Tagen bei gefütterten, sowie bei ungefütterten Tieren, einen plötzlichen Leukozytensturz beobachten, der von tagesbedingten exogenen Faktoren abhängig gemacht werden muß. Trotzdem nehmen wir aber an, daß die

"negative Schwankung" in unseren Kurven keine zufällige ist, sondern zum typischen Regenerationsverlauf gehört, da sie in Versuchen, die zu verschiedenen Zeiten ausgeführt wurden, auffällig zwischen dem 8. und 11. Tag nach der Bestrahlung auftrat.

Aus weiteren Vorversuchen ging hervor, daß die i. p. Injektion in den ersten 6 Tagen einen Leukozytenanstieg hervorruft. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß der etwas geringere Leukozytenabfall bei diesen Tieren aus der Überlagerung zweier Prozesse resultiert. Dazu erhebt sich aber wiederum die Frage, ob nach dem massiven Schock der Bestrahlung überhaupt noch eine Reaktion auf die i. p. Injektion stattfinden kann.

Figur 3. Leukozytenreaktion nach einer Bestrahlung mit 180 r bei gefütterten Tieren a) mit hohen (20 Tiere), b) mit niederen (20 Tiere) Ausgangswerten. Kontrolltiere gestrichelt.



In Figur 3 und 4 und in Tabelle 1 sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammengefaßt.

Zunächst sollen die Tiere mit hohem Ausgangswert betrachtet werden: Es zeigt sich zwar im Mittel bei den Injektionstieren ein etwas geringerer Abfall der Leukozyten als bei den Kontrolltieren, jedoch nicht deutlich bei den Tieren,die die Hefe nur per os bekamen. Zwischen dem 3. und 9. Tag erfolgt bei allen Gruppen wieder ein Leukozytenanstieg, der bei den Injektionstieren praktisch bereits am 4. Tag beendet ist und bis zum 9. Tag nur noch geringfügig ansteigt, während bei den anderen Gruppen der Anstieg bis zum 8. und 9. Tag anhält. Am 9. Tag weisen die gefütterten und die Kontrolltiere eine höhere Leukozytenzahl auf als die Injektionstiere. Im weiteren Verlauf erfolgt bei den Injektionstieren und bei den Kontrolltieren ein nochmaliger Leukozytenabfall, dem sich dann ein langsamer, aber stetiger Anstieg bis zum Ausgangsniveau anschließt. Bei den gefütterten Tieren liegt ein geringfügiger Abfall erst zwischen dem 13. und 17. Tag.

Figur 4. Leukozytenreaktion nach einer Bestrahlung mit 180 r bei 40 Injektionstieren. Kontrolltiere gestrichelt.

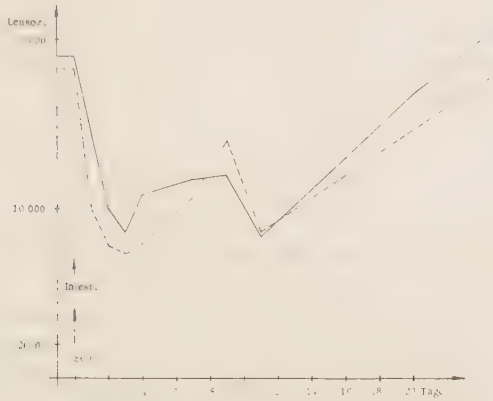


Tabelle 1. zu Figur 3 und Figur 4 Leukozytenzahl der weißen Maus in Mill. $\pm s_{\bar{x}}$ im Verlauf der Bestrahlungsreaktion bei verschiedener Applikation von "Philoc."

Tage nach d. Bestr.	gefütterte Tiere a)	gefütterte Tiere b)	Kontrolltiere a)	Kontrolltiere b)	injiz. Tiere	injiz. Tiere
0	18370 ± 1000	9986 ± 458	18450 ± 1090		9163 ± 384	19080 ± 932
2 bzw. 3	7597 ± 442	7347 ± 340	7310 ± 447		6597 ± 338	8585 ± 609
8 bzw. 9	15210 ± 1260	14850 ± 1430	13900 ± 803		11964 ± 902	12100 ± 251
11, 14 bzw. 17	13690 ± 1815		8650 ± 923		9150 ± 945	8330 ± 580

Gruppen mit niederem Ausgangswert sind bei den gefütterten und bei den Kontrolltieren. Im Mittel wird das Minimum der Leukozyten bereits am 2 Tag nach der Bestrahlung erreicht; dabei liegen die Werte der gefütterten Tiere im Durchschnitt etwas höher als die der Kontrolltiere Nach dem 2. Tag macht sich ein Anstieg der Leukozyten bemerkbar, der bis zum 8. bzw 9. Tag anhält wobei wiederum die Kontrolltiere einen niedrigeren maximalen Wert erreichen als die gefütterten Tiere. Auch hier schließt sich bei den Kontrolltieren nach dem 9. Tag ein nochmaliger Abfall der Leukozyten an, worauf dann ein stetiger Anstieg weit über den Ausgangswert hinaus stattfindet. Bei den gefütterten Tieren dagegen ist die Leukozytenzahl bis zum 12. Tag annähernd konstant, um anschließend anzusteigen.

Vergleich zwischen den Gruppen mit hohem und den Gruppen mit niederem Ausgangswert: Der Unterschied in den Ausgangswerten äußert sich sowohl bei den

gefütterten als auch bei den Kontrolltieren in geringfügigen quantitativen Unterschieden im Verlauf der Bestrahlungsreaktion. Von einem prozentualen Abfall der Leukozyten zu sprechen (Seelentag 12), erscheint uns deshalb nicht richtig; man könnte wohl eher den Abfall der Leukozytenzahl in Prozenten ihrer Logarithmen ausdrücken; der Wiederanstieg jedoch zeigt sich vom Anfangswert unabhängig. Somit würde das lymphatische System auf eine Rö-Bestrahlung von 180 r mit einer Reaktion antworten, welche die untersten und obersten Grenzen der Norm berührt, wobei die Ausgangslage eine zufällige ist.

Vergleich zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren

Nach unseren Ergebnissen kann man durch die Verfütterung von Hefe nur eine sehr geringfügige Verminderung des Leukozytenabfalls erreichen; jedoch setzt die Regeneration etwas früher ein und erreicht schon am 8. Tag ein Niveau, auf dem die Leukozytenzahlen bis zum 20. Tag ziemlich konstant bleiben, wogegen die bestrahlten Kontrolltiere einen deutlichen zweiten Abfall zeigen.
Bei der zusätzlichen parenteralen Verabreichung hat es zunächst den Anschein, als bestünde hier eine prophylaktische Wirkung; beim Wiederanstieg zeigt sich aber eine wesentlich schwächere Reaktion, und ein zweiter starker Leukozytensturz ließ sich nicht verhindern (trotz der zusätzlichen oralen Gabe von Hefe!). Es ist daraus anzunehmen, daß sich hier verschiedene Prozesse überlagern, daß neben der Schutzwirkung eine toxische Komponente wirksam ist.

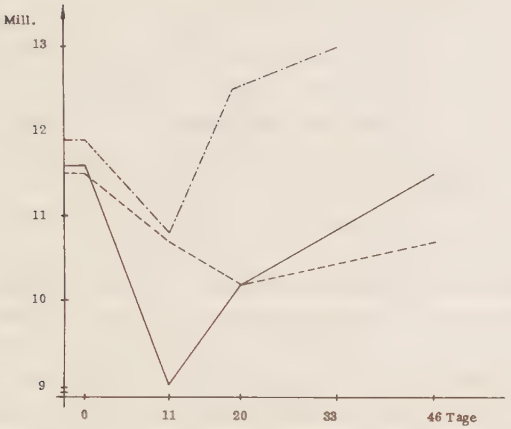
Bei den Untersuchungen über die roten Blutkörperchen bei der Maus fanden wir folgende Ergebnisse:

Erythrozytenzahlen der weißen Maus in Mill. im Verlauf der Bestrahlungsreaktion bei verschiedener Applikation von "Philocytin" (zu Tabelle 2 und Figur 5).

Tabelle 2

Tage nach der Bestr. m. 180 r	Kontrolltiere 30 Tiere (gestrichelt)	Injektionstiere 40 Tiere ausgezogen	gefütterte Tiere 10 Tiere (strichpunktiert)
0	11,5	11,6	11,9
11	10,7	9,0	10,8
20	10,2	10,2	12,5
33			13,0
46	10,7	11,5	

Figur 5.



Bei allen 3 Gruppen zeigt sich nach der Bestrahlung ein Abfall der Erythrozytenzahl, der bei den Kontrolltieren bis zum 20. Tag anhält; durch die Hefebehandlung erreicht er schon am 11. Tag seinen Tiefstpunkt und wird dann von einer stark einsetzenden Erythropoese abgelöst die bei der oralen Verabreichung zu einer Polyglobulie führt.
Dieser Tiefstpunkt am 11. Tag fällt mit dem zweiten Leukozytenabfall zusammen. Auffallend ist der starke Erythrozytensturz nach der i. p. Injektion. Daraus muß auch hier auf eine toxische Substanz geschlossen werden, die eine zusätzliche Schädigung an den Erythrozyten oder an den Kapillaren zu dem bestehenden Strahlenschaden bewirkt, oder aber einen labilen Zustand schafft, in dem die ionisierenden Strahlen besonders wirksam werden können.

Bei allen, oral, sowie i. p. behandelten Tieren konnten wir aber ein besseres Allgemeinbefinden beobachten als bei den Kontrolltieren, die einige Tage nach der Bestrahlung ein struppiges Fell und zum Teil Augenlid-Oedeme mit Erblindung zeigten.

B. BESTIMMUNG DER ERYTHROZYTEN-LEBENSDAUER BEI RÖ. -BESTRAHLTEN KANINCHEN

Weitere Untersuchungen wurden an Kaninchen vorgenommen, um durch die Verfolgung einer markierten Erythrozyten-Population die Erythrozyten-Lebensdauer nach einer Bestrahlung unter Schutz von Hefe, Cysteamin, Glutathion und Kobalt zu bestimmen.
Zur Markierung der Erythrozyten fanden Gray und Sterling (24, 25, 26) eine günstige Methode mit dem radioaktiven Isotop Cr^{51}. Es ist seit 1950 bekannt, daß physiologisch Chrom in Spuren im Blut gebunden ist (20γ% in den Erythrozyten, 14γ% im Plasma), und daß ein Vielfaches dieser Menge noch gebunden werden

kann, das anionische 6-wertige als $Na_2Cr^{51}O_4$ vom Hämoglobin, das kationische 3-wertige als $Cr^{51}Cl_3$ von den Serumeiweißen.

Aus Untersuchungen von Kahn und Furth (22) ist bekannt, daß bei Bestrahlungsdosen, die unterhalb der DL_{50} liegen, ein vermehrter Abbau der roten Blutkörperchen auftritt (vermehrte Produktion von Gallenfarbstoffen und Hämosiderinablagerung im RES), daß aber noch keine Anaemie zu beobachten ist. Waggener (23) fand bei Kaninchen, die mit 220 r ganzkörperbestrahlt wurden, eine Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer um 47%.

Material und Methode

Die Kaninchen waren 5-6 Monate alt und 2 bis 3 kg schwer.
Das Blut zur Markierung und Aktivitätsbestimmung wurde aus der Ohrvene entnommen. Erythrozytenzählungen und Hämatokritbestimmungen wurden in regelmäßigen Zeitabständen vorgenommen.

Das radioaktive Isotop Cr^{51} zerfällt durch k-Einfang und Aussendung von Rö-Strahlen von 4,92 KeV und 8 bis 10% γ-Strahlen von 0,323 MeV und wandelt sich in Vanadium um. Seine Halbwertszeit beträgt nach neueren Berichten (27) 27,8 Tage.
Wir wandten das 6-wertige $Na_2Cr^{51}O_4$, das wir vom Radiochemical Centre, Amersham, England als sterile isotonische Lösung bezogen. Zur Markierung nahmen wir 50 uC/Tier, bzw. 200 uC und 100 uC bei der Markierung in vivo. Der pH lag zwischen 6 und 7. Die spezifische Aktivität war im Durchschnitt 13,69 uC/ug Cr; dies ergibt bei einer Aktivität von 50 uC, mit denen 5 ml Blut in vitro beladen wurden, eine Chrom-Konzentration von 3,65 ug Cr/5ml Blut. Nach Untersuchungen von Donohue (28) liegt eine mögliche Toxizität, die sich in einer Verkürzung von T/2 Cr bemerkbar macht, erst bei einer Konzentration von 250 ug Cr/5ml BLUT.

Aktivitätsbestimmung: Um ein genaues Maß der injizierten Aktivitätsmenge zu erhalten, wurde die Spritze mit dem markierten Blut vor und nach der Injektion gemessen, ebenso die bei der Injektion verwendeten Tupfer und Nadeln.
Zur Bestimmung der Erythrozyten-Lebensdauer wurde 1 ml Blut mit Natrium citricum als Stabilisator (0,2 ml Natr. citr + 1 ml Blut) aus der Ohrvene entnommen, zentrifugiert, und das überstehende Serum + Stabilisator in einem Bohrlochkristall-Scintillationszähler ausgemessen. (Optimale Füllung des Meßröhrchens: 1 ml). Nachdem aber die Serumaktivität nicht mehr interessierte und wir genügend Sicherheit hatten, daß sie weniger als 0,5% betrug, konnten wir 1 ml Blut (ohne Stabilisator) sofort ausmessen. Die erste Entnahme erfolgte 24 Std. nach der Injektion, dann alle 3-4 Tage mit einer Beobachtungsdauer über 34 Tage. Der Hämatokritwert wurde gemessen, aber bewußt nicht berücksichtigt, um die markierten Erythrozyten unabhängig vom Aussetzen und Wieder einsetzen der Erythropoese, d.h. einmal bei geringerer, das andere Mal bei stärkerer Verdünnung mit anderen Erythrozyten, zu verfolgen.

Meßanordnung: Bohrlochkristall-Scintillationszähler D670/PW 4111
Verstärker: PW 4022 (grob 3, fein 9) 860 Volt, Abschwächer 1, Faktor 1
Preset count: PW 4052 free; Elektr. Zählgerät: PW 4032,
Fabrikat: Firma Philips

Gemessen wurden jeweils mindestens 12000 Impulse über einen Leerwert des Apparates und des Meßgläschens hinaus von 400-500 Imp./min. Damit liegt eine mittlere Fehlerbreite der Messungen von weniger als 1% vor. Der Wert der ersten Blutentnahme wurde als Bezugswert aller folgenden Messungen genommen, die in Prozenten der ersten Messung ausgedrückt und auf halblogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen wurden. Ein Standard Präparat wurde jedesmal mitgemessen, um den physikalischen Zerfall des Chrom-Isotops und eventuelle tägliche Schwankungen des Zählgeräts zu berücksichtigen.
Die Halb-Überlebenszeit (relative erythrocyte half survival time) (23), oder die biologische Halbwertszeit von markierten Erythrozyten wird mit der Zeitspanne definiert, während welcher die Hälfte der Aktivität von Cr^{51} aus den zirkulierenden Erythrozyten verschwindet. Dabei wird eine Korrektur für die physikalische Halbwertszeit des Isotops vorgenommen, nicht aber für die Elutionsrate von Cr^{51} aus den roten Blutkörperchen (29, 23):

$$\text{biol. HWZ.} = \frac{\text{physik. HWZ x effekt. HWZ}}{\text{physik. HWZ - effekt. HWZ}}$$

Die Ausmessung der Organe: Leber, Nieren, Milz erfolgte über die feuchte Veraschung, indem jeder ml der übrigbleibenden Flüssigkeit gemessen wurde. Da aber bei diesem Vorgang hohe Temperaturen nicht vermieden werden können, und Chrom schon bei 83°C sublimiert, so mag dabei Aktivität verloren gegangen sein. Deshalb nahmen wir bei den folgenden Organ-Aktivitätsbestimmungen die frischen Organe und zerschnitten sie in kleine Teile, die im Scintillationszähler ausgemessen werden konnten.

Bestrahlungsdaten: Pendelkonvergenz-Gerät RT 250 der Fa. Müller 250 KV, 15 mA, 2 mm Cu-Filter, 180 cm Focus-Haut-Abstand, Oberflächendosis 4, 9 r/min., Austrittsdosis 1, 6 r/min., Bestrahlungsdauer 62 Min.; nach 31 Min. wurden die Tiere umgedreht, sodaß die Oberflächendosis auf beiden Seiten des Tieres 200 r. die Dosis in der Mitte des Tieres 240 r betrug. Das Bestrahlungsfeld war 40 cm x 40 cm. Zwei Tiere wurden immer gleichzeitig in zwei übereinandergestellten Holzkästen bestrahlt.

Markierung:
Zur Markierung der Erythrozyten erprobten wir 3 Methoden:

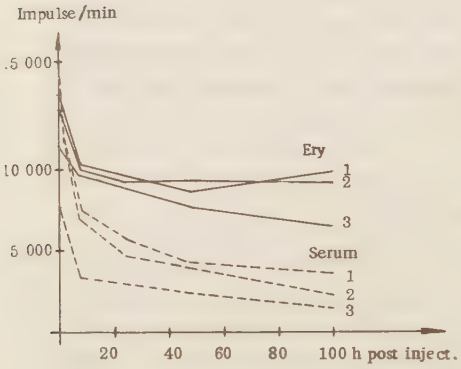
a) Markierung in vivo,
b) Inkubation des Gesamtbluts in vitro,
c) Inkubation eines Erythrozyten-ACD-NaCl-Gemisches in vitro; ACD ist ein acid-citrate-dextrose-Stabilisator.

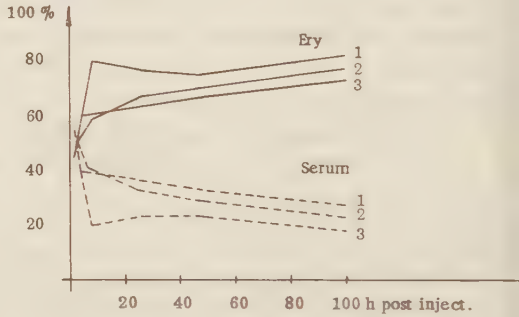
a) Markierung in vivo:

Tier 1 und 2 wurden 200 µC, Tier 3 100 uC Cr^{51}($Na_2Cr^{51}O_4$), die bis auf 5 ml mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt waren, in die Ohrvene eingespritzt. Blutproben wurden 4 Tage lang mehrmals täglich abgenommen und ausgemessen. Bei 2 Tieren wurde der Urin gesammelt. Am 4. Tag wurde 1 Tier getötet, Milz, Leber und Nieren nach Hahn (30) feucht verascht und ebenfalls ausgemessen. Bei den gemessenen Werten und bei allen folgenden Berechnungen wurde der physikalische Zerfall von Cr^{51} berücksichtigt.

Figur 6. Aktivitätsabnahme in den Erythrozyten (ausgezogen) und im Serum (gestrichelt)

Fig. 7. relative Verteilung der Aktivität zwischen Erythrozyten (ausgezogen) und Serum (gestrichelt)





Figur 6 zeigt, daß die Aktivität der Erythrozyten nach 24 Std. nur noch 1/3 des Wertes zeigt, der 1 Std. nach der Injektion gemessen wurde, und daß im Verlauf der folgenden 3 Tage noch keine Konstanz in der Erythrozyten-Aktivität zu beobachten ist. Im Serum beträgt der Abfall in den ersten 24 Stunden 2/3 des ersten Meßwertes, und er hält auch noch in den folgenden Tagen an. Die prozentuale Verschiebung der Aktivität zwischen Erythrozyten und Serum soll Figur 7 veranschaulichen.

Die relative Aktivität der Erythrozyten steigt wohl von 30-50% auf ca. 80% gegenüber der Serumaktivität an, aber ihre absolute Aktivität (Figur 6) ist um fast 50% abgefallen.

Nach Gray und Sterling (25) sinkt die Aktivität von in vitro markierten Blutzellen innerhalb von 3 Tagen um ca. 15%, indem Chrom an das Plasma abgegeben wird. Ein Abfall von 40-50% innerhalb von 4 Tagen (wobei die erste Messung erst 1 Std. nach der Injektion gemacht wurde), setzt also bei der in vivo-Markierung eine weniger feste Bindung des Chroms an das Hämoglobin voraus.

Aus diesen Tatsachen muß angenommen werden, daß das 6-wertige Chrom als an-

organische Verbindung ($Na_2Cr^{51}0_4$) in die Blutbahn gebracht, in vivo sofort zu einem großen Teil zu dem 3-wertigen Chrom reduziert wird, welches eine feste Bindung mit den Serum-Albuminen und -Globulinen eingeht.
Nach Levin (31) werden die markierten Endprodukte des Hämoglobinstoffwechsels in der Leber angereichert und von dort erst langsam im Urin ausgeschieden, während die Abbauprodukte der markierten Plasma-Eiweiße in Leber und Nieren kaum zurückgehalten werden, sondern sofort im Urin erscheinen.
So konnten wir an 2 Tieren nach 2 Tagen 21,6% bzw. 23,2%, nach 4 Tagen 33,5% bzw. 34,6% der gesamten injizierten Aktivität im Urin finden. Dies erklärt das starke Absinken der Serumaktivität in Figur 6.

Über die Organ-Lokalisation der radioaktiven Abbauprodukte sei die vergleichende Untersuchung von Milz, Leber, Nieren und Urin von 2 Kaninchen angeführt: Bei Tier A stammten die markierten Endprodukte vorwiegend aus den Plasma-Eiweißen (in vivo markiert), bei Tier B vorwiegend aus dem Hämoglobinstoffwechsel (bei einer in vitro ausgeführten Markierung wurden die Erythrozyten durch eine kurz andauernde Temperatur von über 39°C thermisch geschädigt; in vitro betrug die Erythrozyten-Aktivität 56,7% der zugesetzten Aktivität, in vivo war sie nach 4 Tagen praktisch auf 0 abgesunken).

	Akt. vorwieg. aus d. Serum Tier A	Akt. vorwieg. aus d. Hämogl. Tier B+	nach Donohue (28)
Milz	0,174 %	3,7 %	6 % (2-10)
Leber	14,0 %	8,5 %	4 % (1-7)
Nieren	3,18 %	0,138 %	
gesamter Urin in 4 Tagen	33,5 %	15,0 %	20% im Knochenmark geschätzt

+ die Organwerte sind etwas zu niedrig, da sie über die Methode der flüssigen Veraschung gewonnen wurden.

Beim Hämoglobinstoffwechsel ist die spezifische Aktivität der Milz am größten. Bei 7 weiteren Versuchstieren betrug sie nach 56 Tagen im Durchschnitt 2,16% (0,47%-6,0%).

b) Inkubation des Gesamtbluts in vitro:

Das Gesamtblut wurde unter optimalen Bedingungen bei 39°C, einem leicht sauren pH von 6,5-7, einem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung (29) und mit ACD (acid-citrate-dextrose) als Stabilisator (32), zusammen mit der Aktivität

unter sterilen Bedingungen 2 Stunden lang geschüttelt, dann injiziert. Nach 2 Std. war die Akt. verteilung in vitro: Erythrozyten 66,2% bzw. 56,7%
Serum 33,8% bzw. 43,3%

nach 24 Std. in vivo: Erythrozyten 99,2%
Serum 0,8%

c) Inkubation eines Erythrozyten-ACD-NaCl-Gemisches in vitro:

Jedem Tier wurden 5 ml Blut aus der Ohrvene entnommen (mit ACD als Stabilisator). Das Blut wurde unter sterilen Bedingungen bei 2500 Umdrehungen/min. zentrifugiert, das Serum abpipettiert, die Erythrozyten mit 2 ml ACD und 3 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zusammen mit 50 uC $Na_2Cr^{51}O_4$ leicht umgeschüttelt und bei 39°C 1 Stunde lang stehen gelassen, dann ohne Zugabe des abpipettierten Serums reinjiziert. Die Aktivitätsverteilung war bei allen Versuchen schon nach 45 Min.

in vitro: Erythrozyten 95%
ACD + NaCl 5%

nach 24 Std. in vivo: Erythrozyten 98-99,5%
Serum 2- 0,5%

Diese Methode erwies sich ganz deutlich als die günstigste und wir haben bei unseren folgenden Versuchen nach ihr gearbeitet.

Interessant scheint uns noch der Vergleich der für unsere Zwecke nutzbaren Aktivität bei der Markierungs-Methode in vivo und der unter c) beschriebenen Methode in vitro. Wir nehmen dabei das Blutvolumen der Kaninchen mit 5% des Körpergewichts an, wie es nach kolorimetrischen (Griessbach) und gasanalytischen (van Slyke und Salvesen) Methoden bestimmt wurde (21).

Tabelle 3. Berechnete Aktivität der gesamten Erythrozyten in Prozenten der injizierten Aktivität.

	in vitro-Mark. c) 15 Tiere	in vivo-Mark. 3 Tiere
nach 24 Std.	68,5% (40-88,5%)	5,0 % (4,1-5,75%)
am 4. Tag p.I.	62,0% (33,5-88%)	4,55% (4,05-4,85%)

Nach unseren Messungen läßt sich bei der in vivo-Markierung noch eine Bilanz der Aktivität am 4. Tag nach der Injektion aufstellen:

Gesamtblut	5,6 %	davon nur 4,1% in den Erythrozyten
Urin	33,5 %	
Leber	14,0 %	
Nieren	3,18 %	
Milz	0,174 %	
	56,454 %	

Die restlichen 43% müssen im Knochenmark und im Gewebe abgelagert sein. Die Ausscheidung mit den Faeces ist nach Donohue (28) sehr gering.

Behandlung

4 Tiere bekamen 3 Tage vor und 12 Tage nach der Bestrahlung täglich ca. 25 g Bierhefe zum Futter gemischt, 30 Min. vor der Bestrahlung eine Dispersion von 5 g Hefe in Wasser mit der Sonde gefüttert. Das entspricht einer täglichen Kobaltmenge per os von ca. 1,25 mg, im Verlauf von 15 Tagen von ca. 18,8 mg.
4 Tieren wurde 3 Tage vor und 12 Tage nach der Bestrahlung täglich 0,5 ml eines Kobalt-Salzes, entsprechend 0,312 mg Co intravenös injiziert (Kobalt-Ferrlecit 2 mg Co + 40 mg Fe/3,2 ml). Bei einer Behandlung über 15 Tage waren es 4,7 mg Co i.v.
4 Tieren wurde direkt vor der Bestrahlung 100 mg Glutathion je kg Körpergewicht i.v. injiziert; 2 Tiere bekamen 0,6 g Cystein je kg Körpergewicht; da dieser Stoff einen sehr starken Gefäßreiz verursachte, wurde das Präparat i.p. gespritzt. Ein Tier war innerhalb von 24 Std. tot; die Werte des anderen Tieres waren wegen zu starker Schwankungen nicht zu verwerten.
3 weiteren Tieren wurden 200 mg Cysteamin je kg Körpergewicht, 2 anderen Tieren 100 mg Cysteamin je kg Körpergewicht direkt vor der Bestrahlung i.v. injiziert. Auch bei diesem Präparat beobachteten wir einen Gefäßreiz. Glutathion, Cystein und Cysteamin waren in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.
4 Kontrolltiere wurden nur bestrahlt, ohne Behandlung, und 4 weitere Kontrolltiere wurden weder bestrahlt noch behandelt.

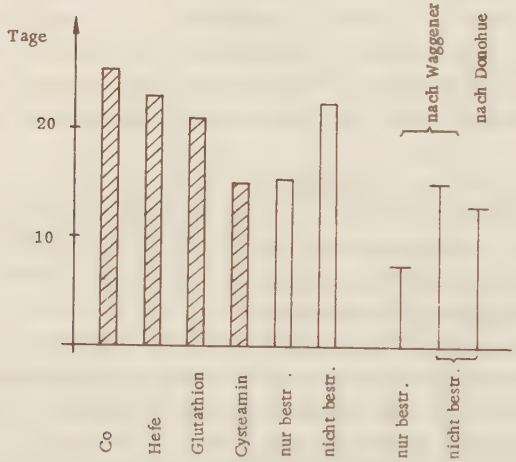
Ergebnis

Wir haben unsere Befunde über die Erythrozyten-Lebensdauer, ausgedrückt in der biologischen Halbwertszeit von Cr^{51}, in Tabelle 4 und Figur 8 zusammengestellt:

Tabelle 4

Bestr.	Anzahl d. Tiere	Behandlung	biol. HWZ Cr^{51} in Tagen $\pm s$
--	4	--	20,5 $\pm$ 4,5
220r	4	--	15,5 $\pm$ 2,85
220r	5	Cysteamin	15,0 $\pm$ 2,32
220r	4	Glutathion	20,8 $\pm$ 2,05
220r	4	Hefe	22,85 $\pm$ 3,56
220r	4	Co	25,4 $\pm$ 10,6

Figur 8.



Wir konnten wie Waggener (23) eine deutliche Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer infolge der Rö-Bestrahlung feststellen. (Unsere Werte liegen allerdings bedeutend höher, als diejenigen von Weggener und von Donohue.) Diese Verkürzung konnte durch die Kobalt-, Hefe-, und Glutathion-Behandlung vermieden werden. Dagegen scheint Cysteamin in verschiedenen Dosierungen wirkungslos zu sein. Überraschend ist die Tatsache, daß die bestrahlten Tiere, die mit Kobalt und Hefe behandelt worden waren, eine größere biologische HWZ von Cr^{51} aufweisen, als die unbestrahlten, unbehandelten Tiere. Eine Erklärung könnte darin gefunden werden, daß die Elutionsrate von Chrom aus den Erythrozyten durch unsere Behandlung (wahrscheinlich durch Kobalt, das ja auch in der Hefe vorhanden ist,) deutlich herabgesetzt wurde.

Deshalb wollen wir vorsichtig noch nicht von einem 100 prozentigen Effekt auf die Erythrozyten-Lebensdauer sprechen.

Die Erythrozyten-Zahlen erreichten bei allen Tieren ein Minimum am 15.-20. Tag, welches aber noch nicht zu einer Anämie führte; ebenfalls war der Hämatokritwert etwas angestiegen, worauf man auf ein Abwandern der Blutflüssigkeit aus dem Gefäßsystem schließen kann.

Diskussion

Wenn wir annehmen, daß bei unseren Bestrahlungsdosen von 180 r bei Mäusen und 220 r bei Kaninchen, sicher keine direkte Zerstörung der Blutkörperchen auftritt (34, 35, 22, 36), so könnte ihr Absinken indirekt erfolgen

1) durch eine Schädigung des hämatopoetischen Systems,
2) mechanisch durch ein Auswandern der Zellen infolge einer Permeabilitätsstörung,
3) humoral (od. nervös humoral), indem durch Strahleneinwirkung "toxische Substanzen" an anderen Stellen im Organismus entstehen und Enzyme unphysiologisch aktivieren oder blockieren.

Somit müßte der Schutz an einem dieser Punkte angreifen.

Zu 1):

Nach Lorenz (9) und Jacobson (37) tritt eine Depression oder auch ein vorübergehendes Sistieren der Hämopoese ein. Dieser Ausfall kann durch Hefe zunächst nicht verhindert werden, da der Abfall der Leukozyten und der Erythrozyten in unseren Versuchen bei den behandelten Tieren keinen deutlichen Unterschied zu dem der unbehandelten Tiere zeigte. Auch bei dem bekannten Strahlenschutzmittel Cystein beruht nach Lorenz (9) die Schutzwirkung mit Sicherheit nicht auf einem Schutz des hämatopoetischen Systems.

Doch könnte man in der Hefe einen sekundären Schutz darin vermuten, daß durch eine beschleunigte Regeneration der bestehende Schaden schneller kompensiert wird. - Nach den heutigen Kenntnissen scheint Glutathion für den Eiweiß-Aufbau wichtig zu sein. Es wird angenommen, daß SH-Verbindungen die Zellteilung stimulieren, während sie in oxydierter Form die Differenzierung fördern. Das reduzierte Glutathion scheint in der Abbauphase die Tätigkeit des Kathepsins zu fördern, während das oxydierte Glutathion ähnlich wie ATP die Differenzierung unterstützt (38).

Die Hefe hat einen großen Kobalt-Gehalt, und es ist bekannt (38), daß Kobalt in Tierversuchen eine Polyglobulie erzeugen kann, nach Gobell und Lang (41) durch eine Reizung und Hyperplasie des blutbildenden Marks. Es reagieren z.B. (38) Ratten auf eine einmalige subcutane Injektion von 0.1g Kobaltnitrat (entspricht 32,2 mg Co) innerhalb von 24 Std. mit einer Zunahme des Hb und der Erythrozyten um ca. 20%.

Würde durch eine Noxe die Hämopoese total ausgeschaltet, so würde die Zahl der Blutkörperchen ihrem altersentsprechenden Abbau nach absinken. Da aber bei un-

seren Dosen noch nicht mit einem völligen Ausfall der Neubildung zu rechnen ist (37), und trotzdem das Absinken der Erythrozyten- und Leukozyten-Zahlen stärker ist, als dem natürlichen Altersabbau entsprechen würde, muß auch ein beschleunigter Zellabbau vorliegen, der aber nicht auf einer direkten Schädigung der Blutzellen beruht (34, 35, 22, 36).

Zu 2):

Nach Kahn (22) und Ross (40) wird zur Erklärung der Vernichtung eine Schädigung der Kapillarwände angenommen; sie konnten eine Permeabilitätssteigerung an der Auswanderung von Plasma und Zellen in die Lymphspalten nachweisen. Ob hier Hefe, Kobalt und Glutathion eine Abdichtungsfunktion erfüllen, die wohl über einen Enzym-Schutz gehen müßte, ist zunächst unklar. Durch die Verfolgung der markierten Erythrozyten Population konnte die unter 1) erwähnte Komponente ausgeschlossen werden. (Es wäre noch eine Stabilisierung der Zellen durch die Behandlung zu überlegen, was einen verzögerten Altersabbau zur Folge hätte.)

Zu 3):

Die Schädigung innerhalb des Gefäßsystems (Milz und Leber seien hier miteinbezogen) durch "toxische Substanzen" müßte durch "Neutralisation" dieser Substanzen verhindert werden.

Der Wirkungsmechanismus ist hier, wie auch bei der Kapillarabdichtung, sicher nicht nur lokal, sondern geht über die großen Regulationssysteme: Zwischenhirn-Hypophyse-Nebenniere oder Zwischenhirn-Leber. Diese Hypothese stellt auch Lorenz (9) für die Schutzwirkung von Cystein auf.

Um den starken Erythrozyten-Abfall nach der i.p. Injektion zu erklären, muß eine toxische Komponente im Hefe-Autolysat gefordert werden.

Zur Übertragung der an den Tieren gewonnenen Erkenntnisse, sollte beachtet werden, daß sich das weiße Blutbild der Maus aus 60% Lymphozyten und 40% Granulozyten + Monozyten zusammensetzt, während der Mensch 21-35% Lymphozyten und 79-65% Granulozyten + Monozyten hat, wobei die Lymphozyten die strahlensensibelsten Zellen sind.

Die Schutzwirkung von Hefe und Kobalt auf die Erythrozyten-Lebensdauer könnte durch weitere Versuche noch genauer festgelegt werden, indem man die Elutionsrate von Cr^{51} aus den Erythrozyten berücksichtigt. Man müßte die biol. HWZ Cr^{51} noch einmal für die Elution korrigieren, nach derselben Gleichung, wonach wir für den physikalischen Zerfall von Cr^{51} korrigiert haben:

$$\text{korrig. biol. HWZ} = \frac{\text{Elution} \times \text{biol. HWZ}}{\text{Elution} - \text{biol. HWZ}}$$

$$\text{Elution} = \frac{\text{korrig. biol. HWZ} \times \text{HWZ}}{\text{korrig. biol. HWZ} - \text{biol. HWZ}}$$

Nehmen wir für Chrom bei den unbestrahlten, unbehandelten Erythrozyten eine Elutionsrate e an, so ließe sich aus den obigen Gleichungen für ebenfalls unbestrahlte, aber mit Co behandelte Ery. eine Elutionsrate E in Abhängigkeit von e ausrechnen, da die korrig. biol. HWZ $= \frac{e \cdot 20,5}{e - 20,5}$ bei beiden gleichzusetzen ist (sofern man von einer Stabilisierung durch Co absehen will).

$$E = \frac{20,5 \cdot e \cdot x}{20,5 \cdot e - e \cdot x + 20,5 \cdot x}$$

x : biol. HWZ v. unbestr. m. Co behand. Ery.
20,5 : biol. HWZ v. unbestr. unbehand. Ery.

Wir gehen im weiteren von der Voraussetzung aus, daß eine Bestrahlung auf die Elution keinen Einfluß hat.

Wäre Co ein 100%iger Strahlenschutz, so könnte man die korr. biol. HWZ der bestrahlten, mit Co behandelten Ery. mit derjenigen von unbestrahlten, unbehandelten Ery. gleichsetzen, um die hypothetische Elutionsrate F zu errechnen:

$$F = \frac{20,5 \cdot e \cdot 25,4}{20,5 \cdot e - 25,4 \cdot e + 20,5 \cdot 25,4}$$

$$= \frac{520,7 \cdot e}{520,7 - 4,9 \cdot e}$$

25,4 : biol. HWZ v. bestr. m. Co behand. Ery.
20.5 : biol. HWZ v. unbestr. unbehand. Ery.

Wäre nun E = F, so wäre Co ein 100%iger Schutz; es ist aber wahrscheinlicher, daß E kleiner ist als F (und ganz sicher kleiner als e), d. h., daß doch eine Strahlenschädigung vorliegt, und es ließe sich dann daraus ein relativer Schutz errechnen.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Ein Bierhefe-Präparat "Philocytin" wurde am Blutbild der weißen Maus als Strahlenschutzmittel geprüft. Die Bestrahlungsdosis betrug 180 r.

1. Bei der oralen Verabreichung konnte an 40 Tieren praktisch keine Verminderung des Leukozytenabfalls, jedoch ein etwas schnellerer und konstanterer Wiederanstieg als bei den Kontrolltieren beobachtet werden. Dabei ist die Stärke der Leukozytenreaktion auf die Bestrahlung unabhängig von den sehr unterschiedlichen Ausgangswerten.
   Bei der zusätzlichen intraperitonealen Gabe eines Hefe-Autolysats war der Leukozytenabfall bei 40 Tieren nicht deutlich vermindert. Eine durchschnittliche Verzögerung im Wiederansteigen und ein zweiter starker Leukozytensturz läßt auf eine für die Maus "toxische" Komponente im Autolysat schließen, die eine vorhandene Schutzwirkung (1), (die sich auch in einem besseren Allgemeinbefinden zeigte,) verwischt.

2. Bei den Erythrozyten konnte durch die Hefe-Verfütterung eine starke Verminderung aufgehalten und ein stimulierender Reiz auf die Erythropoese beobachtet werden.
   Auch hier erwies sich die Injektion des Autolysats zunächst als "toxisch", da ein Erythrozytenabfall auftrat, der weit größer war, als derjenige der Kontrolltiere.

B. Die Schutzwirkung von "Philocytin", Cysteamin, Glutathion und Kobalt auf die Erythrozyten-Lebensdauer wurde an Kaninchen geprüft, die mit 220 r ganzkörperbestrahlt wurden. Zur Verfolgung einer bestimmten Erythrozyten-Population markierten wir sie mit Cr^{51}.

1. Als beste Methode bewährte sich die plasmafreie in-vitro Markierung der Erythrozyten.

2. Für die normale biologische Halbwertszeit von Cr^{51} (biol. HWZ Cr^{51}) (erythrocyte half survival time) fanden wir bei 4 Kaninchen im Durchschnitt 20,5 Tage. Durch die Rö-Bestrahlung tritt eine Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer um 5 Tage auf. Diese Verkürzung konnte an je 4 Tieren durch die Kobalt-, Hefe- und Glutathion-Behandlung vermieden werden, nicht aber durch Cysteamin.

Die Frage über eine Beeinflussung der Elutionsrate von Cr^{51} aus den Ery. durch die Strahlenschutz-Behandlung bleibt noch zu klären.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn OA. Privatdozent Dr. H.W. Pabst.
Herrn Dr. Strohm möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung beim Versuchsaufbau meinen Dank sagen

LITERATUR

1. H. W. Pabst, Ch. Strohm : Str. ther. Suppl. 46, 1960, 247-50
2. M. H. Patt, E. B. Tyree, R. L. Straube, D. E. Smith:
   Science 110, 1949, 213
3. H. M. Patt, D. E. Smith, E. Jackson:
   Blood 5, 1950, 758
4. H. M. Patt, D. E. Smith, E. B. Tyree, R. L. Straube:
   Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73, 1950, 18
5. Z. M. Bacq, A. Herve: Brit. J. Radiol. 24, 1951, 617
6. G. Lambert, J. Maisin, M. Mandart:
   C. R. Ros. Biol. 146, 1952, 143
7. D. Hofmann: Str. ther. 55, 1955, 209
8. H. A. Künkel, U. Heckmann:
   Str. ther. 106, 1958, 256
9. W. Lorenz: Str. ther. 88, 1952, 190
10. A. Hollaender, G. E. Stapleton:
    Physiol. Rev. 33, 1953, 77
11. H. Langendorff: Str. ther. 90, 1953, 408
12. W. Seelentag, E. Lupp, J. Numberger:
    Str. ther. 101, 1956, 11
13. S. P. Stearner, E. L. Simmons, L. O. Jacobson:
    Report ANL- 4100, 1948
14. Z. M. Bacq, G. Dechamps, P. Fischer, A. Herve, H. le Bihan, J. Lecomte, M. Pirotte, P. Rayet:
    Science 177, 1953, 633
15. Z. M. Bacq, A. Herve, F. Scherber:
    Arch. int. pharmacodyn. ther. 94, 1953, 93
16. F. Devik: Brit. J. Radiol. 25, 1952, 481
17. T. G. Henessy, F. B. Folsom:
    ref. Nucl. Sc. Abstr. 5, 1951, Abstr. Nr. 2065
18. T. G. Hennesy, F. B. Folsom, I. K. Glover:
    ref. Nucl. Sc. Abstr. 5, 1951, Abstr. Nr. 2066

19. B. Rajewsky: Str. dosis und Str. wirk. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1954, S. 15

20. H. Ehrhardt, W. Stich: Blut 1, 1955, 262

21. S. Schermer: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere J. A. Barth-Verlag Leipzig 1954

22. I. B. Kahn Jr., I. Furth: Blood, 1952, 7, 404

23. R. E. Waggener, H. B. Hunt: Am. J. of Roent., Rad. Ther. and Nucl. Med. 79, 1958, 1050

24. S. J. Gray, K. Sterling: Science (Lancaster, Pa.) 112, 1950, 179

25. S. T. Gray, K. Sterling: J. Clin. Invest. 29, 1950, 1604

26. K. Sterling, S. J. Gray: J. Clin. Invest. 29, 1950, 1614

27. H. A. G. Schmidt, W. Keiderling: Klin. Wschr. 37, 1959, 335

28. D. M. Donohue, A. G. Motulsky, E. R. Giblett, G. Pirzio-Pirolli, V. Viranuvatti, C. A. Finch: Brit. J. Haemat. 1, 1955, 249

29. T. Fields, L. Seed: Clinical Use of Radioisotopes, The Year Book Publishers, Inc. Chicago 1957

30. P. F. Hahn: Isotopes Radioactive, in Body Fluids, Tissues, and Exceta; Methods of Determination, bei O. Glasser, Medical Physics, S. 641 The Year Book Publishers, Chicago 1944

31. W. C. Levin, J. E. Perry, T. G. Blocker Jr.: Texas Rep. Biol. a Med. 15, 1957, 299

32. M. Cooper, Ch. A. Owen Jr.: J. Lab. and Clin. Med. 47, 1956, 65

33. H. Fritz-Niggli: Str. biologie G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959

34. O. A. Trowell: J. Path. Bact. 64, 1952, 687

35. P. W. Davis, N. Dole, M. J. Izzo, L. E. Young: J. Lab. et Clin. Med. 35, 1950, 528

36. R. F. Sheets, H. E. Hamilton, E. L. de Gowin, C. D. Janney: J. Clin. Invest. 33, 1954, 179

37. L. O. Jacobson, E. K. Marks, E. Lorenz: Radiology 52, 1949, 371

38. F. Hauschild; Pharmak. u. Grundl. der Toxikol. Thieme-Verlag Leipzig 1956 S. 446

39. W. Parr, T. O' Neill, A. Krebs: Science 117, 1953, 155

40. M. H. Ross, J. Furth, R. R. Bigelow: Blood 7, 1952, 417

41. Goebell, Lang: Arch. exper. Path. Pharmak. 198, 1941, 70

Lebenslauf

Ich wurde am 1.6.1935 in Esslingen am Neckar geboren, als Tochter des Dipl. Kaufmanns Ludwig Kauffmann und seiner Ehefrau Lina Kauffmann, geb. Finckh. Ich besuchte dort 4 Jahre lang die Volksschule, dann 9 Jahre lang die Mädchenoberschule, wo ich im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung machte. Nach einem einjährigen Aufenthalt in England begann ich im SS 1955 das Studium der Philologie an der Universität in Göttingen. Im WS 55/56 belegte ich in der naturwissenschaftlichen Fakultät in Tübingen und begann dort im SS 1956 das Studium der Medizin. Im Frühjahr 1958 machte ich das Physikum. Dann kamen 4 Semester in München, wo ich im Institut für physikalische Therapie und Röntgenologie meine Doktorarbeit machte. Anschließend studierte ich 2 Semester in Marburg, wo ich im Frühjahr und Sommer 1961 das Staatsexamen abgelegt habe.